

Hubungan kehamilan dan penyakit periodontal

(Relationship between pregnancy and periodontal disease)

Abdul Gani Souliissa

Department of Periodontics

Faculty of Dentistry Universitas Trisakti

Jakarta - Indonesia

Correspondence: Abdul Gani Souliissa, c/o: Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Jalan Kyai Tapa No. 1 Grogol, Jakarta Barat, Indonesia.

ABSTRACT

Background: During pregnancy there are number of changes, both physical and physiological systems which might affect body system as well as physiology of the body parts including oral cavity. Pregnancy can significantly affect the destruction of periodontal tissue due to hormonal imbalance. On the other hand, the health of the periodontal tissue is also said to affect the condition of pregnancy. **Purpose:** This review was aimed to study the relationship between pregnancy and periodontal diseases. **Literature review:** During pregnancy, increased levels of estrogen and progesterone might cause changes in the oral cavity, especially the gingiva. The effects of hormonal changes may increase vasodilatation of blood vessels resulting in increased capillary permeability causing gingival enlargement. Hormonal imbalance may also increase the P.intermedia population and suppress the T lymphocytes function which consequently may cause periodontal tissues to be susceptible towards inflammation. On the other hand, periodontal diseases can lead to premature birth due to infection which is indirectly mediated mainly by the transfer of bacterial products such as endotoxin and activation of inflammatory mediators. Bacterial products produced by Gram-negative bacteria might stimulate the production of cytokines and prostaglandins. Produced cytokines may reach the bloodstream and pass through the placental membrane, causing uterine contractions and premature rupture of the membrane which triggers the occurrence of premature birth. **Conclusion:** There is a two way direct relationship between pregnancy and periodontal disease.

Key words: Pregnancy, periodontal disease, hormone

PENDAHULUAN

Kehamilan merupakan peristiwa yang membahagiakan bagi seorang wanita di dalam pernikahan. Pada masa kehamilan terjadi beberapa perubahan baik secara fisik maupun fisiologis. Perubahan ini terjadi karena tubuh mempersiapkan diri untuk proses melahirkan serta untuk perkembangan janin. Perubahan yang terjadi dapat mempengaruhi sistem dalam tubuh yang berdampak terhadap fisiologis bagian-bagian tubuh termasuk rongga mulut. Kesehatan rongga mulut dapat menggambarkan kesehatan dan kualitas hidup seseorang.¹ Pada masa kehamilan terjadi peningkatan kadar asam di dalam rongga mulut, dan jika wanita hamil mengalami mual dan muntah maka dapat mengakibatkan paparan

asam lambung pada gigi dan gingiva. Hal ini dapat mengakibatkan peradangan pada gingiva, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kehamilan dan perkembangan janin. Kehamilan secara signifikan mempengaruhi terjadinya kerusakan pada jaringan periodontal. Adanya perubahan hormon selama kehamilan dapat mempengaruhi respon gingiva yang berlebihan terhadap plak sehingga meningkatkan risiko terjadinya penyakit periodontal. Perubahan hormon pada ibu hamil yang disertai dengan perubahan vaskuler juga menyebabkan gingiva menjadi lebih sensitif terhadap bakteri dan produk-produknya.¹ Selain itu, adanya perubahan pola makan dan kebiasaan tidak menjaga kebersihan gigi dan mulut pada sebagian ibu hamil dapat meningkatkan risiko penyakit periodontal yang

pada perkembangannya akan mempengaruhi lagi kondisi kehamilannya. Risiko penyakit periodontal akan semakin besar dan parah apabila kondisi periodontal sebelum hamil memang sudah buruk. Prevalensi penyakit periodontal meningkat seiring dengan meningkatnya usia kehamilan. Hal ini disebabkan oleh karena kurangnya pemeliharaan kebersihan mulut.^{2,3} Penelitian yang dilakukan Jiang dkk.⁴ membuktikan bahwa perubahan hormon pada ibu hamil dapat memicu gingivitis. Beberapa studi menyatakan bahwa efek perubahan hormon akan mempengaruhi kesehatan gigi dan mulut pada ibu hamil sebesar 60%, dimana 10-27% mengalami pembesaran gingiva. Di Indonesia, gingivitis merupakan masalah mulut dan gigi yang sering dialami ibu hamil, yaitu sekitar 5% - 10% mengalami pembesaran gingiva.⁵

Di lain pihak, penyakit periodontal juga dapat mempengaruhi kesehatan janin dan kondisi kehamilan, termasuk di dalamnya dapat mempengaruhi terjadinya kelahiran prematur yang disertai dengan berat badan lahir rendah (BBLR) ataupun kelahiran normal dengan berat badan lahir rendah. Kelahiran prematur merupakan masalah kesehatan yang dapat ditemukan baik pada negara berkembang maupun negara maju.^{6,7} Menurut penelitian yang dilakukan Dwi Retnoningrum, pada tahun 2003 insidensi bayi prematur dengan BBLR di Indonesia adalah sebesar 90 per 1000 kelahiran, atau dapat dikatakan ada 1 kelahiran prematur disertai BBLR dari setiap 11 kejadian kelahiran.⁸ Kelahiran prematur dengan BBLR merupakan salah satu penyebab kematian perinatal dan kesakitan neonatus dalam jangka pendek ataupun jangka panjang.^{6,7} Bayi yang lahir prematur dengan BBLR memiliki risiko kematian 40 kali lebih besar selama periode neonatal dibandingkan bayi dengan berat badan lahir normal. Sedangkan bayi prematur dengan BBLR yang mampu bertahan hidup setelah periode kelahiran mungkin akan menghadapi tingginya risiko gangguan kesehatan, seperti gangguan saraf, gangguan pernafasan, dan anomali kongenital.⁸ Pada penelitian yang dilakukan Offenbacher,⁹ dikatakan bahwa kondisi kesehatan periodontal pada ibu hamil yang melahirkan prematur yang diikuti BBLR lebih buruk dibandingkan dengan ibu hamil yang melahirkan tepat waktu. Hasil penelitian *academy of general dentistry* menunjukkan bahwa ibu hamil yang menderita gangguan kesehatan gigi dan mulut berisiko 3-5 kali lebih besar untuk melahirkan bayi prematur. Sementara ibu hamil yang menderita gingivitis, memiliki risiko lebih tinggi untuk

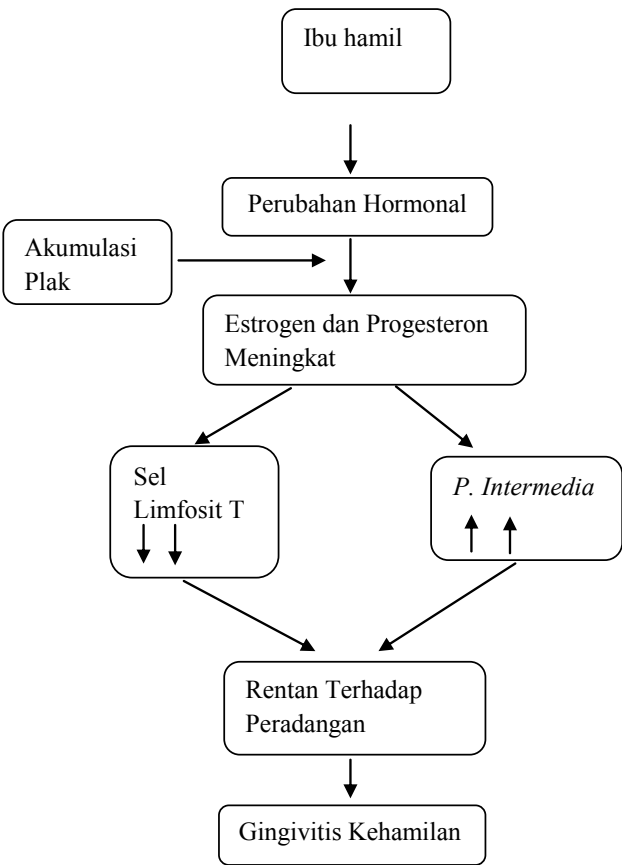
melahirkan bayi prematur dengan berat badan lahir rendah.⁷ Penulisan studi pustaka ini bertujuan untuk menjelaskan bagaimana penyakit periodontal bisa mempengaruhi kehamilan, dan sebaliknya bagaimana kehamilan dapat mempengaruhi kondisi periodontal.

Perubahan dalam mulut selama masa kehamilan

Pada masa kehamilan, terjadi perubahan hormonal yang ditandai dengan meningkatnya kadar hormon estrogen dan progesteron. Siklus peningkatan produksi hormon estrogen dan progesteron seringkali mengubah komposisi mikrobiota biofilm, biologis jaringan gingiva dan pembuluh darah. Secara umum, hasilnya adalah respon peradangan berlebihan dengan tanda-tanda klinis dan gejala yang dapat terlihat pada gingiva. Peningkatan kadar hormon estrogen dan progesteron pada masa kehamilan diyakini dapat mempengaruhi kesehatan gingiva.^{1,10,11} Perubahan yang terjadi pada gingiva tampak berlebihan walaupun jumlah plak sebagai faktor iritan lokal tidak terlalu banyak. Selain itu, progesteron bersama-sama dengan estrogen dapat menyebabkan pelebaran pembuluh darah sehingga sering terjadi pembesaran pada gingiva ibu hamil. Perubahan paling menonjol selama masa kehamilan yang berkaitan dengan jaringan periodontal adalah adanya gingivitis kehamilan dan epulis gravidarum.^{3,9,10}

Gingivitis kehamilan terjadi sebagai hasil dari peningkatan kadar hormon progesteron dan estrogen. Hormon progesteron dan estrogen dapat merangsang pembentukan prostaglandin pada gingiva ibu hamil. Perubahan hormonal juga dapat menekan limfosit T dan mempengaruhi peningkatan *P.intermedia* (Gambar 1). Gingivitis kehamilan merupakan manifestasi oral yang paling sering terjadi selama masa kehamilan. Gingivitis kehamilan mempunyai gambaran klinis berupa marginal gingiva dan papila interdental yang berwarna merah terang sampai merah kebiruan, permukaannya licin dan mengkilap, berkurangnya kekenyalan dan mudah berdarah. Perubahan yang jelas terlihat pada bulan kedua kehamilan, dan mencapai puncaknya pada bulan kedelapan, serta akan berkurang setelah melahirkan.

Selain gingivitis kehamilan, salah satu bentuk perubahan yang terjadi pada gingiva selama masa kehamilan adalah epulis gravidarum atau disebut juga *granuloma pyogenic*.¹ Epulis gravidarum merupakan kelainan gingiva yang jarang terjadi



Gambar 1. Skema perubahan hormonal mempengaruhi kesehatan jaringan periodontal.

pada masa kehamilan, dengan prevalensi hanya 0,2 sampai 5%. Epulis gravidarum merupakan lesi yang tumbuh dengan cepat dan jinak, dan biasanya terjadi pada trimester pertama kehamilan. Epulis gravidarum biasanya ditandai dengan lesi berwarna merah cerah dan banyak vaskularisasi yang kadang memiliki flek putih di permukaannya, biasanya bertangkai dan dapat mencapai diameter 2 cm, serta tidak menimbulkan rasa sakit sehingga tidak menimbulkan keluhan berarti selain karena ukurannya.^{1,3,9} Meskipun dapat timbul pada setiap lokasi di gingiva, epulis gravidarum kebanyakan timbul di papila interdental, dan umumnya lebih sering di daerah labial pada rahang atas. Gigi yang berdekatan dengan epulis dapat bergeser dan menjadi lebih mudah goyang, meskipun kerusakan tulang jarang terjadi di sekitar gigi yang berdekatan dengan epulis.^{1,12}

Mekanisme kerusakan jaringan periodontal

Interaksi antara bakteri dan hormon dapat menimbulkan perubahan pada komposisi plak dan berperan penting pada proses peradangan gingiva. Konsentrasi bakteri subgingiva berubah menjadi bakteri anaerob dan jumlahnya meningkat selama masa kehamilan.¹³ Bakteri yang meningkat drastis selama masa kehamilan adalah *P.intermedia*. Peningkatan ini erat kaitannya dengan tingginya kadar estrogen dan progesteron di dalam tubuh. Selain itu terdapat penurunan sel limfosit-T yang matang yang merupakan salah satu faktor yang menyebabkan perubahan respon jaringan terhadap plak.^{8,14}

Selain peningkatan jumlah *P. intermedia*, kadar progesteron yang meningkat selama masa kehamilan juga dapat memicu terjadinya peradangan gingiva dengan menghambat produksi interleukin-6 (IL-6). Interleukin-6 berfungsi menstimulasi diferensiasi limfosit B, limfosit T dan mengaktifkan sel makrofag dan sel NK, dimana sel-sel tersebut berperan menyerang dan memfagositosis bakteri yang masuk ke sirkulasi darah, sehingga dengan dihambatnya produksi IL-6 mengakibatkan gingiva rentan terhadap peradangan. Progesteron juga merangsang produksi prostaglandin (PGE2) dimana PGE2 merupakan mediator yang poten dalam respon inflamasi. Prostaglandin sendiri berperan sebagai immunosupresan, sehingga mengakibatkan peradangan gingiva semakin meningkat.^{8,9,13,15,16}

Pengaruh Penyakit Periodontal Pada Masa Kehamilan

Penyakit periodontal merupakan suatu bentuk peradangan pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh bakteri, terutama bakteri Gram negatif, anaerob, dan mikroaerofilik. Untuk dapat menimbulkan kerusakan, bakteri harus berkolonisasi pada sulkus gingiva dengan menyerang pertahanan *host*, merusak barier epitel krevikular, atau memproduksi substansi yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan.

Walaupun faktor-faktor lain dapat mempengaruhi kesehatan jaringan periodontal, penyebab utama penyakit periodontal tetaplah mikroorganisme yang berkoloni di permukaan gigi, yaitu plak bakteri dan produk-produk yang dihasilkannya. Beberapa faktor lokal yang bersama-sama dengan plak bakteri dapat menyebabkan kerusakan pada

jaringan periodontal. Selain itu, kelainan sistemik pun dapat mempengaruhi kesehatan jaringan periodontal. Salah satu faktor sistemik yang dapat mempengaruhi kesehatan jaringan periodontal adalah kehamilan.³

Bakteri-bakteri seperti *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, dan *Treponema denticola* merupakan kelompok bakteri yang sering ditemukan dengan jumlah yang tinggi pada periodontitis. Sedangkan kelompok bakteri dari genus *Actinomyces* lebih sering ditemukan pada kondisi periodontal yang sehat. *Fusobacterium nucleatum* adalah bakteri yang dihubungkan dengan kelahiran yang prematur. Kenyataannya, *Fusobacterium nucleatum* lebih erat kaitannya dengan penyakit periodontal dibandingkan dengan infeksi genital, maka dapat diasumsikan bahwa kondisi kelahiran yang merugikan seperti kelahiran prematur lebih disebabkan oleh karena proses inflamasi yang melalui plasenta yang berasal dari rongga mulut.^{2,12,13,16}

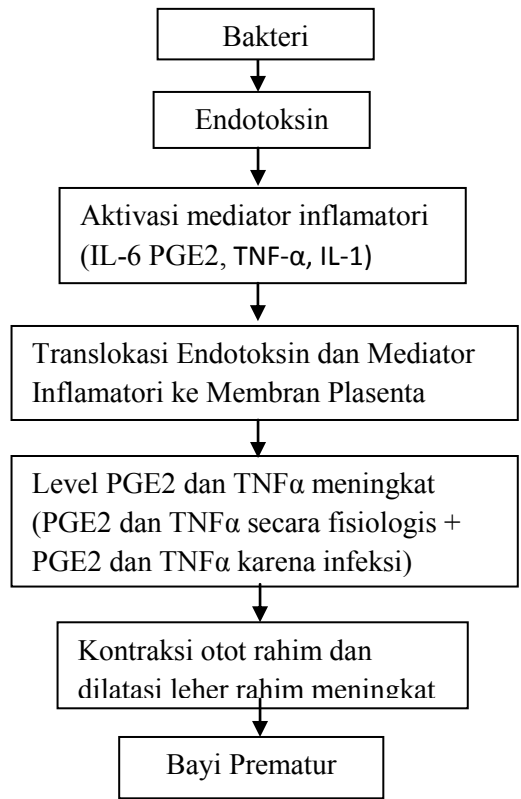
Menurut penelitian yang dilakukan di University of North Carolina, ibu hamil dengan tingkat keparahan periodontitis sedang sampai berat memiliki risiko untuk melahirkan sebelum waktunya 7 kali lebih tinggi dibanding ibu hamil dengan keadaan jaringan periodontal yang sehat. Pada penelitian yang dilakukan terhadap 850 ibu hamil sebelum dan sesudah melahirkan, disimpulkan bahwa penyakit periodontal berperan terhadap terjadinya kelahiran prematur.^{17,18}

Ada empat bakteri yang berhubungan langsung antara pematangan plak dan periodontitis, yaitu *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, yang ditemukan lebih banyak jumlahnya pada wanita yang melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan wanita yang melahirkan tepat waktu. Bakteri-bakteri tersebut mampu menghasilkan lipopolisakarida, protein, sitokin, dan memicu peradangan melalui peredaran darah. Bakteri patogen periodontal merangsang produksi prostaglandin dan komponen peradangan yang dapat menyebabkan dilatasi serviks dan kontraksi uterus. Proses perpindahan bakteri yang dapat memicu terjadinya kelahiran prematur dapat dimulai dari adanya bakterimia. Bakterimia seringkali terjadi pada orang dengan kondisi periodontal yang tidak sehat, yaitu adanya perdarahan pada gingiva baik secara spontan maupun pada saat menyikat gigi. Perdarahan pada gingiva dapat memicu terjadinya

bakterimia dan selanjutnya peradangan akan melalui sistem peredaran darah masuk melalui plasenta.^{9,12,16,19}

Bakteri dapat menyebabkan infeksi, dan lipopolisakarida yang dihasilkan oleh bakteri akan menyebar ke dalam rongga rahim. Bakteri dan produknya akan berinteraksi pada membran, memicu produksi prostaglandin atau secara langsung menyebabkan kontraksi otot rahim dan dilatasi serviks sehingga bakteri yang masuk lebih banyak dan terus berlanjut proses kerusakannya. Peradangan pada jaringan periodontal dapat mempengaruhi kehamilan melalui bakteri Gram negatif anaerob dan produknya seperti lipopolisakarida yang dapat merangsang pelepasan modulator imun seperti PGE2 dan TNF α yang dibutuhkan pada waktu kelahiran normal. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya kelahiran sebelum waktunya karena sistem dalam tubuh mengira sudah waktu melahirkan oleh karena adanya pelepasan PGE2 dan TNF α . Selain itu, bakteri Gram negatif juga dapat mengakibatkan gangguan pengaturan sitokin dan hormon yang mengatur kehamilan. Padahal dalam keadaan normal, hormon saat kehamilan dan aktivitas sitokin memegang peranan penting dalam pematangan leher rahim, pengaturan kontraksi rahim, dan pengiriman nutrisi ke janin. Akibatnya, hal tersebut bisa memicu robeknya membran plasenta sebelum waktunya sehingga berakibat pada kelahiran prematur (Gambar 2).^{12,16,19}

Berbagai penelitian yang dilakukan menemukan bahwa infeksi jaringan periodontal berperan sebagai faktor risiko kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah. Dalam hal ini perpindahan produk bakteri yaitu lipopolisakarida dan sitokin lebih berpengaruh daripada perpindahan bakteri itu sendiri. Penelitian *Case-Control* yang dilakukan Ardakani dkk (2013) juga menyimpulkan bahwa penyakit periodontal pada ibu hamil merupakan faktor risiko terhadap bayi dengan berat lahir rendah. Namun, menurut *systematic review* yang dilakukan Vettore dkk, walaupun banyak penelitian yang menemukan hubungan yang positif antara penyakit periodontal dengan *adverse events* pada ibu hamil seperti kelahiran prematur ataupun BBLR, hampir semua penelitian tidak memperhitungkan adanya faktor lain yang mempengaruhi kondisi kehamilan itu sendiri, seperti stres, kondisi sistemik, dan trauma semasa kehamilan, sehingga mungkin saja adanya faktor lain diluar kondisi mulut yang buruk dari ibu hamil yang mempengaruhi.



Gambar 2. Skema pengaruh penyakit periodontal terhadap kehamilan

Penelitian yang dilakukan Bassani dkk serta Farrel dkk dengan mengontrol faktor risiko lainnya seperti kondisi sistemik ibu hamil menemukan tidak ada hubungan yang kuat antara penyakit periodontal dengan kondisi kehamilan.^{8,9,12,14,20-27}

PEMBAHASAN

Wanita memerlukan perhatian yang lebih besar dibanding pria dalam hal menjaga kesehatannya, yaitu pada masa puber, kehamilan dan menopause. Umumnya selama masa kehamilan, seorang wanita akan mengalami berbagai keluhan seperti mual dan muntah, dan mungkin rasa tidak nyaman dalam rongga mulut. Salah satu perubahan yang terjadi pada masa kehamilan yaitu adanya perubahan hormonal yang memicu respon plak berlebih yang memudahkan terjadinya penyakit periodontal

Ibu hamil memiliki risiko yang tinggi terhadap perkembangan kerusakan jaringan periodontal selama kehamilan. Hal ini dikarenakan oleh adanya perubahan pola makan dan kebersihan mulut, sehingga risiko penyakit periodontal cukup

signifikan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh sikap dan perilaku ibu hamil yang kurang peka dalam memelihara kesehatan gigi dan mulutnya serta kurang mendapatkan pengetahuan mengenai pentingnya kesehatan gigi dan mulut.

Kondisi kehamilan dapat mempengaruhi kesehatan periodontal karena adanya perubahan hormonal. Selama masa kehamilan, kadar estrogen dan progesteron terus meningkat sehingga dapat mengakibatkan perubahan pada rongga mulut khususnya pada gingiva. Peningkatan kadar hormon estrogen dan progesteron ini dapat mempengaruhi terjadinya gingivitis, yang biasanya dimulai pada bulan ke-2 dan ke-3 saat kehamilan. Keadaan gingivitis ini akan terus terjadi selama masa kehamilan, dan akan menurun tingkat keparahannya seiring dengan menurunnya kadar hormon estrogen dan progesteron.¹⁰

Secara umum dapat dikatakan perubahan hormonal dapat mempengaruhi respon jaringan terhadap plak sehingga rentan terhadap peradangan. Tingginya kadar estrogen dan progesteron dapat menyebabkan penurunan jumlah sel limfosit-T yang matang serta dapat meningkatkan jumlah *P.intermedia*. Selain itu, interleukin-6 yang berperan dalam menstimulasi diferensiasi limfosit B, limfosit T serta mengaktifkan makrofag dan sel NK dihambat produksinya. Menurunnya sistem pertahanan di dalam rongga mulut serta meningkatnya jumlah bakteri tentu menyebabkan jaringan rentan terhadap peradangan. Hal ini disebabkan karena kadar progesteron yang tinggi dapat merangsang produksi prostaglandin yang berperan sebagai imunosupresan. Pengaruh perubahan hormonal juga dapat meningkatkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga mengakibatkan gingiva berwarna kemerahan dan peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat menyebabkan gingiva mengalami pembengkakan.

Kondisi periodontal juga dapat mempengaruhi kesehatan janin dan kondisi kehamilan. Penyakit periodontal dapat menyebabkan terjadinya kelahiran prematur dengan atau tanpa disertai BBLR.²⁸ Mekanisme terjadinya kelahiran prematur dengan atau tanpa disertai BBLR dimulai dari adanya bakterimia yang terjadi karena adanya perdarahan pada gingiva. Hal ini menyebabkan perpindahan bakteri dan produknya seperti lipopolisakarida dan aktivasi mediator inflamasi dari rongga mulut ke uterus. Lipopolisakarida yang dihasilkan oleh bakteri akan memicu pelepasan modulator imun seperti IL-1β, TNF-α dan PGE-2. Bakteri dan

produk-produknya ini akan bersirkulasi ke dalam peredaran darah dan menembus barier plasenta serta memicu timbulnya kelahiran prematur karena terjadi gangguan pengaturan fungsi sitokin yang berperan dalam pengaturan kontraksi rahim dan distribusi nutrisi untuk janin.^{1,9,12,13,14,15,16,17,2}

⁹ Walaupun beberapa penelitian mengemukakan bahwa bila faktor risiko lainnya pada kondisi kehamilan dapat dikontrol, sehingga tidak ada hubungan yang kuat dengan penyakit periodontal, namun mayoritas penelitian sepakat kalau ada hubungan yang kuat antara penyakit periodontal dengan kehamilan. Perawatan periodontal pada ibu hamil juga dikatakan dapat menurunkan risiko kelahiran prematur dan BBLR sehingga dapat dikatakan kondisi periodontal memiliki hubungan dengan kondisi kehamilan.³⁰

Dengan demikian, baik kehamilan maupun penyakit periodontal saling mempengaruhi satu sama lain. Ketidakseimbangan hormonal akan menyebabkan respon berlebih terhadap plak karena penekanan fungsi limfosit T sebagai bagian dari mekanisme pertahanan gingiva dan peningkatan *P.intermedia*, sehingga gingiva menjadi lebih rentan terhadap peradangan. Kondisi kehamilan akan memicu terjadinya kelainan jaringan periodontal berupa gingivitis kehamilan dan epulis gravidarum yang disebabkan karena peningkatan kadar hormon estrogen dan progesteron. Sedangkan penyakit periodontal sendiri juga dapat mempengaruhi kondisi kehamilan melalui perpindahan bakteri beserta produknya melalui plasenta yang dapat merangsang pelepasan modulator imun sehingga dapat mengakibatkan rupture pada dinding rahim.^{6,13}

Berdasarkan literatur, dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara kehamilan dengan penyakit periodontal. Hubungan antara kehamilan dan penyakit periodontal merupakan hubungan dua arah dimana masing-masing saling mempengaruhi. Faktor utama yang mempengaruhi adalah plak bakteri yang didukung oleh perubahan hormonal pada masa kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pirie M, Cooke I, Linden G, Irwin C. Review dental manifestation of dental pregnancy. J Royal College of Obstetricians And Gynaecologist 2007; (9): 21-6.
2. Agueda A, Echeverria A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. Med Oral Patol Cir Bucal 2008; 13(9): E609-E615.
3. Carranza FA. Glickman's clinical periodontology. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012. p. 144-148.
4. Jiang P, Bargman EP, Garrett NA, Devries A, Springman S, Riggs S. A comparison of dental service use among commercially insured women in Minnesota before, during, and after pregnancy. J Am Dent Assoc 2008; 139: 1173-80.
5. Yoto H, Anindita PS, Mintjelungan C. Gambaran gingivitis pada ibu hamil di Puskesmas Tuminting Kecamatan Tuminting Kota Manado. E-Gigi J 2013; 1(2). Diambil dari <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/egigi/article/view/3234/2778>. Diakses tanggal 27 Oktober 2014.
6. Sharma R, Maimanuku LR, Morse Z, Pack AR. Preterm low birth weight associated with periodontal disease in the Fiji Island. International Dental Journal 2007;57(4):257-260.
7. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk, and intervention. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2007;21(3):451-466.
8. Santoso O, Aditya W, Retroningrum D. Hubungan kebersihan mulut dan gingivitis ibu hamil terhadap kejadian bayi berat badan lahir rendah kurang bulan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan jejaringnya. Media Medika Indonesiana 2009; 43(6): 288-94. Diambil dari http://eprints.undip.ac.id/19095/1/04_oedijani_-_gingivitis.pdf. Diakses tanggal 27 Oktober 2014.
9. Offenbacher S, Lief S, Bogges K. Maternal periodontics and maturity part I: obstetric outcome of premature and growth restriction. Dalam: Huck O, Tenenbaum H, Davideau J-L. Relationship between periodontal disease and preterm birth: Recent epidemiological and biological data. J of Pregnancy 2011.
10. Effendy A, Rahardjo A. Dental health during pregnancy. Proceedings of the 15th Scientific Meeting & Refreshner Course in Dentistry, 14-17 Oktober 2009. Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia; 2009. p. 27-31.
11. Rintoko B. Kebersihan gigi dan mulut mempengaruhi adanya gingivitis pada ibu hamil. Dalam: Aritonang I, Manurung NL, Nurasniwati S. Hubungan umur kehamilan ibu dengan keadaan gingivitis di Desa Patumbak I dan II Kecamatan Patumbak Kabupaten Deli Serdang Tahun 2012. 2012. Diambil dari <http://uda.ac.id/jurnal/files/JURNAL%20dosen%20luar%20fik2.pdf>. Diakses tanggal 22 Oktober 2014.
12. Ovadia R, Zirdok R, Diaz-Romero RM. Relationship between pregnancy and periodontal disease. Facta Universitatis Series Medicine and Biology 2007; 14(1): 10-14. Diambil dari <http://facta.junis.ni.ac.rs/mab/mab200701/mab200701-03.pdf>. Diakses tanggal 22 Oktober 2014.
13. Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A, Offenbacher S. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. Journal of Periodontology 2007;78(5):833-841.
14. Rai B, Kaur J, Kharb S. Pregnancy gingivitis and periodontitis and its systemic effect. The Internet Journal of Dental Science 2008; 6(2). Diambil dari <https://ispub.com/IJDS/6/2/5532>. Diakses tanggal 28 Oktober 2014.

15. Kushtagi P, Kaur G, Kukkamalla MA, Thomas B. Periodontal infection in women with low birth weight neonates. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2008;101(3):296-298.
16. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006;77(2):182-188.
17. Shub A, Wong C, Jennings B, Swain JR, Newnham JP. Maternal periodontal disease and perinatal mortality. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2009;49(2):130-136
18. Offenbacher, *et al.* Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. Dalam: Ovadia R, Zirdok R, Diaz-Romero RM. Relationship between pregnancy and periodontal disease. *Facta Universitatis Series Medicine and Biology* 2007; 14(1):10-14. Diambil dari <http://facta.junis.ni.ac.rs/mab/mab200701/mab200701-03.pdf>. Diakses tanggal 22 Oktober 2014.
19. Habashneh R, Guthmiller JM, Levy S, Johnson GK, Squier C, Dawson DV, Fang Q. Factors related to utilization of dental services during pregnancy. *J Clinical of Periodontology* 2005; 32: 85-821.
20. Vettore MV, Lamarca GD, Leao ATT, Thomaz FB, Sheiham A, Leal MD. Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Cad Saude Publica* 2006; 22(10): 2041-2053.
21. Ardakani AH, Eslami Z, Meibodi MD, Haerian A, Dallanejad P, Shekari M, Taghavi AM, Akbari S. Relationship between maternal periodontal disease and low birth weight babies. *Iran J Reprod Med* 2013; 1: 625-30.
22. Farrell S, Ide M, Wilson RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *Journal of Clinical Periodontology* 2006;33(2):115-120.
23. Bassani DG, Olinto MTA, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case control study. *Journal of Clinical Periodontology* 2007;34(1):31-39.
24. Alchalabi HA, Al Habashneh R, Jabali OA, Khader YS. Association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in a cohort of pregnant women in Jordan. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(3): 399-402.
25. Gomes IF, Cruz SS, Rezende EJC, Dos CAST, Soledade KR, Magalhaes MA. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J of Clinical Perio* 2007;34(11):957-963
26. Pitiphat W, Joshipura KJ, Gillman MW, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dentistry & Oral Epidemiology* 2008;36(1):3-11.
27. Saddkin, Bachok NA, Hussain NHN, Zainudin SLA, Sosroseno W. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Community Dentistry & Oral Epidemiology* 2008;36(4):296-304.
28. Politano GT, Passini R, Nomura ML, Velloso L, Morari J, Couto E. Correlation between periodontal disease, inflammatory alterations and pre-eclampsia. *J Periodont Res* 2011;1-7
29. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *JADA* 2006; 137(10): 7S-13S
30. Radnai M, Pal A, Novak T, Urban E, Orvos H, Eller J, Gorzo I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *Journal of Dental Research* 2009;88(3):280-284